

Das Verhalten der Glukocorticoide
vor und nach ACTH-Belastung,
bei verschiedenen
chirurgischen Erkrankungen

von

GÜNTER HOLZGARTNER

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München

Vorstand: Professor Dr. E.K. F r e y

Das Verhalten der Glukocorticoide vor und nach
ACTH-Belastung, bei verschiedenen chirurgischen
Erkrankungen.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt

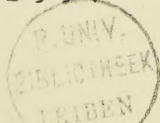
von

Günter Holzgartner

aus

M ü n c h e n

1 9 5 7



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. W. Hartenbach

Mitberichterstatter: Professor Dr. E.K. Frey

Dekan: Professor Dr. K. Kollé

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 9. 1958

Ich erlaube mir, Herrn Professor Dr. E.K. F r e y
für die freundliche Überlassung des Themas meinen
verbindlichsten Dank zu sagen.

Herrn Oberarzt Priv. Doz. Dr. W. H a r t e n b a c h
danke ich besonders für die grosszügige Unterstützung
bei den praktischen Arbeiten.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

- In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet -



Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einleitung	5
. Literarischer Teil	6
Erkenntnisse über die Beziehung der Hypophyse zur Nebennierenrinde bis zur Entdeckung des adrenocorticotropen Hormons	6
Das ACTH	8
a) Chemie und Wirkung	8
b) Die Regulation der Hypophysen-NNR Aktivität	8
Die NNR Hormone	
Chemie und Einteilung nach ihrer biologischen Wirksamkeit	11
Die Funktionen der NNR Hormone	14
a) Allgemeiner Teil-Wirkungsunterschiede der einzelnen Hormone	14
b) Physiologische Wirkungen im Wasser und Elektrolythaushalt, Kohlehydratstoffwechsel, Fettstoffwechsel, Eiweißstoffwechsel, Blutbild, lymphatischen Gewebe und Fermentsystem	17
Die NNR im Belastungsgeschehen	24
a) Das allgemeine Adaptationssyndrom	24
b) Die hormonelle Stressbeantwortung	26
c) Einfluss von Operationen auf die Hormonproduktion der NNR	28
Die Glukocorticoidausscheidung beim Gesunden und ihr Verhalten nach einer, dem operativen Stress ähnlichen Belastung	30
. Eigene Untersuchungen	32
Problemstellung	32
Patientengut und Technik	32
Ergebnisse	37
Diagramme	39
Besprechung der einzelnen Diagramme	49
Besprechung der Ergebnisse	52
Zusammenfassung	54
Literaturverzeichnis	55

E i n l e i t u n g .

Forschungsergebnisse der letzten Zeit haben gezeigt, dass das Hypophysen-Nebennierenrindensystem in vorderster Linie in der Abwehr gegen Schäden steht, die den Organismus in irgend einer Form, die mechanischer, infektiöser, psychischer oder chemischer Art sein kann, treffen. Wenn die Abwehrtätigkeit dieses Systems in Gang ist, kommt es zu einer tiefgreifenden Umstellung fast des gesamten Stoffwechsels, Wasser- und Elektrolythaushaltes, Blutsystems usw., die ja auch normalerweise zum grossen Teil durch die Nebennierenrinde gesteuert werden. Besonders eindrucksvoll zeigen sich Veränderungen dieser Art während einer operativen Belastung und es zeigten sich deutliche Korrelationen zwischen der Tätigkeit der Nebennieren und der Schwere der Eingriffe.

In der chirurgischen Universitätsklinik München werden seit geraumer Zeit Untersuchungen vorgenommen, die das Reaktionspotential des Körpers erfassen sollen, um festzustellen, welche Wertveränderungen auf die Schwere einer Krankheit und auf einen günstigen oder letalen Ausgang einer Operation hinweisen.

In vorliegender Arbeit soll auf Anweisung von Herrn Priv.-Doz. Dr. W. H a r t e n b a c h die Ausscheidung der Glukocorticoide, die den grössten Anteil der von der Nebennierenrinde sekretierten Hormone darstellen, untersucht werden.

A. Literarischer Teil.

Erkenntnisse über die Beziehungen der Hypophyse zur Nebennierenrinde bis zur Entdeckung des adrenocorticotropen Hormons.

Schon vor der Jahrhundertwende trifft man in der Literatur vereinzelt Vermutungen über eine Beziehung zwischen Hypophyse und Nebennieren, die in irgendeiner Form bestehen soll, 1898 beschrieb Robert Meyer (1) das regelmässige Zusammentreffen von Anencephalie und Entwicklungsstörung einerseits, mit Atrophie und Hypoplasie der Nebennieren andererseits. Später wiesen J. Bauer, Cushing u. a. (2, 3) auf die Hypertrophie der Nebennieren, bei Akromegalie und Hypophysentumoren, hin. Weiterhin wurden Nebennierenrindenatrophien als Begleiterscheinungen destruierender Prozesse an der Hypophyse, wie etwa bei der Simmond'schen Kachexie, erkannt. Eine gesicherte experimentelle Grundlage erhielten Beobachtungen dieser Art durch die Tierversuche von Philipp Smith (4). Smith zeigte an Kaulquappen und Ratten, dass eine Exstirpation der Hypophyse, speziell des Hypophysenvorderlappens, zur Atrophie der Nebennieren führt und zwar wird von dieser Atrophie vor allem die NNR betroffen, während das Mark so gut wie nicht reduziert wird. Ausserdem konnte Smith bereits beobachten, dass es hauptsächlich die Zona fasciculata ist, die von der Atrophie betroffen wird. Durch Implantation von Hypophysenvorderlappen (HVL)-gewebe und Extrakten aus dem HVL gelang es, die normale histologische Struktur der NNR wieder herzustellen. Mit diesen Versuchen von Smith war der stimulierende Einfluss der Hypophyse auf die NNR, insbesondere auf die Zona fasciculata, bewiesen.

Selbstverständlich nahm S m i t h an, dass dieser Einfluss durch einen in der Hypophyse enthaltenen Wirkstoff zustande gekommen war, zumal ja bereits die hormonelle Beeinflussung anderer innersekretorischer Drüsen durch die Hypophyse bekannt war. Es ergab sich aber nun die, ob die Stimulation der NNR von einem speziellen corticotropen Hormon herrührt, oder ob diese Stimulation die Nebenwirkung eines oder mehrerer anderer Hypophysenhormone ist.

E v a n s und Mitarbeiter (5) bewiesen 1932, dass die restituierende Wirkung des HVL Extraktes nicht an die Anwesenheit von Wachstumshormon und gonadotropen Hormon gebunden ist. C o l l i p, A n d e r s o n und T h o m p s o n (6) behoben die Atrophie von Nebennierenrinden durch HVL Extrakte, die frei von gonadotropen, thyreotropen Wachstumshormon und Laktationshormon waren. Sie schlossen aus diesen Versuchen auf eine gesonderte Substanz, die die NNR stimuliert und die sie das "adrenotrope Hormon" nannten.

Nach solchen Versuchen an hypophysektomierten Tieren war es naheliegend, die Reaktion der NNR normaler Tiere auf Injektionen von HVL Stoffen zu erforschen. A n s e l - m i n o, H o f f m a n n und H e r o l d (7) fanden die Nebennierenrinden normaler Mäuse, denen HVL Extrakte zugeführt worden waren, weit über das gewöhnliche Mass hinaus gewachsen. Diese Hypertrophie ging vor allem auf das Konto der Zona fasciculata. Weit weniger hypertrophierte die Zona glomerulosa und fast gar nicht die Zona reticularis. Diesen eben genannten Forschern gelang es 1934 einen HVL Faktor, der nur die NNR stimuliert, von Thyreotropen, lactotropen, gonadotropen und Wachstumshormon zu trennen. Die Trennung vom pankreatropen Hormon gelang allerdings nicht, es konnte jedoch in dem Hormongemisch zerstört werden, so dass damit ein, wenn auch

nicht reiner, Stoff mit ausschliesslich corticotroper Wirkung entdeckt war.

1943 isolierten L i (8) und S a y e r s (9) unabhängig voneinander ein als homogen betrachtetes Protein aus dem HVL, von dem angenommen wurde, dass damit das adrenocorticotrope Hormon, oder ACTH wie es allgemein genannt wird, in gereinigter Form gefunden worden war.

Das ACTH: a) Chemie und Wirkung.

b) Die Regulation der Hypophysen-NNR Aktivität.

Bei dem von L i und S a y e r s isolierten HVL Stoff handelt es sich um ein Protein, mit einem Molekulargewicht von etwa 20 000. Ein ähnliches 1944 von M u n s o n (10) dargestelltes Präparat wurde als internationales ACTH Präparat anerkannt. Die Wirksamkeit von 1 mg dieses Präparates entspricht einer internationalen Einheit (I.E.).

Es wird jetzt allgemein angenommen, dass die Wirksamkeit des ACTH nicht an das intakte Eiweissmolekül gebunden ist, sondern vielmehr von einer bestimmten Peptidstruktur abhängig ist. Versuche, das aktive Prinzip zu isolieren, wurden von verschiedenen Forschern gemacht.

L i und M o r r i s (8, 11) stellten Präparate her, die, gewichtsmässig, eine bis hundertmal so grosse Wirkung aufweisen, als sie das frühere Li-Sayers-Protein zeigte. Diese hochgereinigten Stoffe enthalten keine anderen Hypophysenprinzipien mehr. Sie reagieren alkalisch und es sind in ihnen keine Lipide, Kohlehydrate, Schwefel, Phosphor oder Schwermetalle nachweisbar. Durch Trypsin, Pepsin, Papain und Karboxylase kann die Wirkung aufgehoben werden, weshalb die aktive Substanz eine oder mehrere Peptidbin-

dungen besitzen muss. Nach L i (8) ist die aktive Substanz ein Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 10 000 und pH 9, während nach M o r r i s noch nichts Bestimmtes über die Struktur des ACTH ausgesagt werden kann.

Das ACTH wird wahrscheinlich in den basophilen Zellen des HVL gebildet. W e t z s t e i n (12) fand bei kastrierten Mäuseweibchen eine Vermehrung der β -Zellen; bei NNR Insuffizienz waren diese Zellen vermindert und degranuliert. Wird ACTH lange Zeit und in hohen Dosen gegeben, so kommt es zu Erscheinungen, wie sie vom sog. Cushing-Syndrom her bekannt sind. Dieses Syndrom, welches basophile Adenome aufweist, führt zu einer Hypertrophie der NNR. T h o r n e und F o r s h a m (13) wiesen bei dieser Krankheit eine erhöhte Produktion von adrenocorticotropen Hormon nach.

Zur Frage des Wirkungsmechanismus des ACTH stellt P e r l i a (14) folgendes fest, dass seine gesamte Wirkung von der Reaktionsfähigkeit der NNR abhängt. In der Literatur konnte kein Anhaltspunkt für eine ACTH Wirkung, ausser die durch die NNR-Hormone erzeugten, gefunden werden. Es regt diese zur Erzeugung ihrer verschiedenen Hormone, vor allem der Glukocorticoide, an. Unter ACTH Zufuhr kommt es, wie schon erwähnt, zu einer morphologisch nachweisbaren Hypertrophie der NNR, hauptsächlich der Zona fasciculata. Bei adrenaletomierten Tieren haben ACTH Gaben keinerlei Einfluss auf den Organismus oder die Psyche des Tieres. Dieses Verhalten beweist, dass das Erfolgsorgan für das ACTH ausschliesslich die NNR ist.

Die Steuerung der NNR durch das ACTH ist aber nicht einseitig. Das ACTH regt nicht nur die NNR an, sondern die NNR beeinflusst auch umgekehrt die Sekretion des HVL. Eine Ausschüttung von ACTH erfolgt, sobald eine niedrige

Blutkonzentration von NNR Hormonen vorhanden ist. Nach S a y e r s (9) reagiert die Hypophyse aber nicht gleichmässig auf alle NNR Hormone, sondern vor allem auf die 11-17-Oxy-Corticosteroide. Wie experimentelle Untersuchungen von M c D e r m o t t, F r y und G e r s h b e r g (15, 16) zeigten, scheint auch Adrenalin einen Einfluss auf die Ausschüttung von ACTH zu besitzen. Schon kleine Mengen dieses Markhormons, die noch zu keiner Veränderung der Blutzuckerwerte führen, stimulieren im HVL, bei erhöhten Anforderungen an den Organismus die Bildung und Sekretion von ACTH!

Neben dieser humoralen Regulation wird von S e l y e (17) auch eine nervale Regulation der ACTH Ausschüttung durch bestimmte Zellen des Hypothalamus angenommen. Elektrische Reizung gewisser hypothalamischer Zentren führte zu einer erhöhten Corticotropin und auch Gonadotropin Sekretion. Nach H a r r i s (18) beruht dieser Effekt aber nicht auf einer direkten nervösen Beeinflussung, sondern auf einem neurohumeralen Einfluss, da zwischen Hypothalamus und Hypophyse keine nervöse Verbindung besteht. Nur die Blutgefässe der Pars distalis sind sympathisch innerviert, sie stehen aber mit den sekretierenden Zellen nicht in Verbindung.

Zusammenfassend kann zur Regulation der Hypophysen-NNR Achsen Aktivität gesagt werden:

Das Hypophysen-NNR System reguliert seine Aktivität durch einen humoralen, im einzelnen aber noch nicht vollständig erkannten Mechanismus. Eine zentrale Beeinflussung ist erwiesen, die dabei abrollenden Vorgänge sind jedoch noch unbekannt.

Die NNR-Hormone: Chemie und Einteilung nach ihrer biologischen Wirksamkeit.

In der NNR wurden bis jetzt 28 verschiedene Stoffe nachgewiesen (W e i s s b e c k e r (19)), die allerdings nicht alle Cortinwirkung besitzen, d.h. nicht alle dieser Stoffe vermögen nach eine Nebennierenexstirpation den Tod des Versuchstieres zu verhindern. Bei allen diesen NNR-Stoffen handelt es sich um Steroide und hier wieder meist um C_{21} Steroide (P f i f f n e r (20)). Sie werden deshalb als Corticosteroide, ihre Ausscheidungsprodukte als Corticoide bezeichnet. Insgesamt wurden bisher aus der NNR sieben Substanzen kristallinisch rein dargestellt und chemisch definiert:

Corticosteron, 11-Dehydrocorticosteron, 17-Oxycorticosteron, 11-Dehydro-17-Oxycorticosteron, 11-Desoxy-17-Oxycorticosteron, 11-Desoxycorticosteron und das erst seit kurzem bekannte Aldosteron. Alle diese Stoffe sind Derivate des Kohlenwasserstoffs Pregnan.

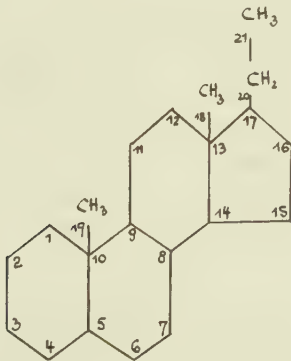


Abbildung 1: Pregnan

Es hat sich gezeigt, dass diese bekannten NNR Hormone, neben ihrer gemeinsamen Cortinwirkung, Unterschiede in ihrer biologischen Wirksamkeit aufweisen. Ein Teil dieser Corticoide wirkt vorwiegend auf den Mineral- und Wasserhaushalt des Organismus und wird deshalb "Mineralocorticoide" genannt. Hierzu wird das Desoxycorticosteron, das 17-Oxy-11 Desoxycorticosteron und das Aldosteron gerechnet.

Von Corticosteron, 11 Dehydro- 17 Oxycorticosteron (Cortison), 17 Oxycorticosteron (Hydrocortison) und 11 Dehydrocorticosteron wird vor allem ein Einfluss auf den Kohlehydrat-, Fett- und Eiweisstoffwechsel angenommen. Diese Hormone werden deshalb Glukocorticoide genannt. Sie sind charakterisiert durch ein Sauerstoffatom an C₁₁.

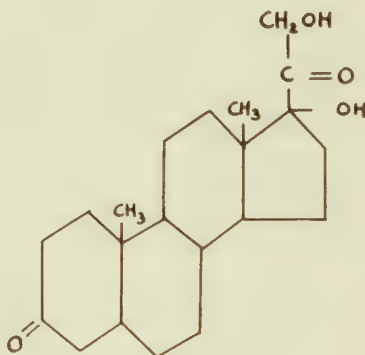
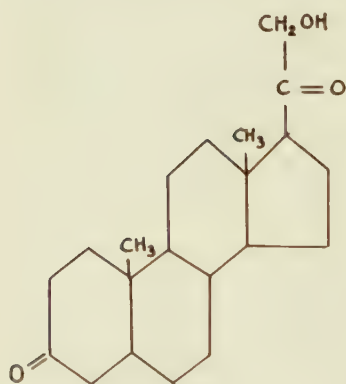


Abb. 2: Desoxycorticosteron

Abb. 3: Desoxy-17 Oxycorticosteron

MINERALOCORTICOIDE

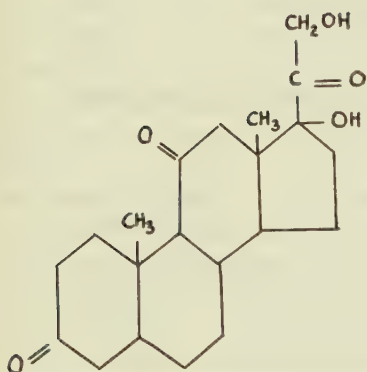


Abb. 4: Cortison

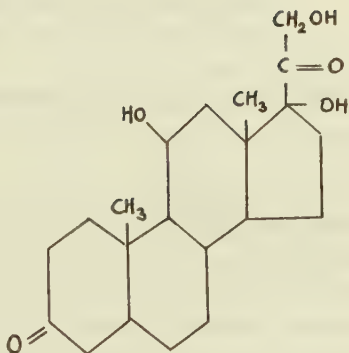


Abb. 5: Hydrocortison

GLUKOCORTICOIDE

Wenn bisher auch nur sieben Wirkstoffe aus der NNR genau bekannt sind, so unterliegt es doch keinem Zweifel, dass dort noch andere Stoffe mit ausgesprochener Cortinwirkung vorhanden sind. So berichtet Weissbecker (19), dass diese Stoffe, die bisher noch nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten und als "amorphe Fraktion" zusammengefasst werden, nach Auszug der bekannten Hormone, noch 70 % der Elektrolytwirkung der NNR besitzt.

Ausser den bis jetzt besprochenen eigentlichen NNR Hormonen werden in der Cortex noch Stoffe produziert, die chemisch den Geschlechtshormonen nahestehen und als Androgeno-Steroide bezeichnet werden.

Die Funktionen der NNR-Hormone.

a) Allgemeiner Teil - Wirkungsunterschiede der einzelnen Hormone.

Wie schon erwähnt, werden die bis jetzt zur Darstellung gebrachten NNR Hormone in Gluko- und Mineralocorticoide eingeteilt. Es dürfte jedoch nicht der Bedeutung dieser Hormone entsprechen, wenn sie, wie dies bei vielen, besonders amerikanischen, Autoren der Fall ist, in eine starre Systematik gepresst werden, denn beide Hormonarten, Gluko- und Mineralocorticoide, besitzen grundsätzlich Auswirkung sowohl auf den Kohlehydrat- und organischen Stoffwechsel, als auch auf den Elektrolyt und Wasserhaushalt (I n g l e (21)). Es handelt sich hier nur um quantitative Unterschiede in den Wirkungen, die sich zudem noch teilweise überlagern und nur bei einer Gegenüberstellung der Extreme Desoxycorticosteron und Cortison wäre eine einigermaßen strenge Qualifikation im Gluko- und Mineralocorticoide angebracht. So hat T h o r n (13) festgestellt, dass Desoxycorticosteron eine 50fach stärkere Elektrolytwirkung hat als das Cortison. Einen noch stärkeren Einfluss auf den Elektrolytstoffwechsel zeigt das Aldosteron. Versuche von D e s a u l l e s (22) an Ratten ergaben, dass beim Aldosteron die Na-Retention 25 mal, die K-Retention 5 mal so stark ist wie beim DOC (Desoxycorticosteron). Im Gegensatz zu diesem hat das Aldosteron aber fast keine Bedeutung für den Wasserhaushalt. Ausserdem wirkt es sehr stark auf den Kohlehydratstoffwechsel ein (M a c h (23)). Trotz seiner enormen Elektrolytwirkung kann Aldosteron also nicht als ausgeprägtes Mineralocorticoid angesprochen werden.

In Bezug auf den organischen Stoffwechsel ist die Wirkung von Cortison und Hydrocortison am auffälligsten. Allerdings besitzt Hydrocortison wieder einen ziemlich ausgeprägten Elektrolyteinfluss. In der Mitte zwischen den Wirkungsweisen von Cortison und DOC steht das Corticosteron mit schwächerer Elektrolytwirkung und schwächerer Wirkung auf den organischen Stoffwechsel als das Hydrocortison (C o n n (24)). Ebenso stehen alle anderen der bekannten Hormone zwischen diesen beiden Extremen. Die restlichen Glukocorticoide mit etwas grösserem Einfluss auf den organischen Stoffwechsel, das 11 Desoxy- 17 Oxycorticosteron mit mehr Elektrolytwirkung.

Es hat sich gezeigt, dass zwischen der Stoffwechselwirkung dieser Hormone und ihrer chemischen Struktur eine gewisse Parallelität vorhanden ist. Die 11 Oxycorticoide, d. h. solche, die an C_{11} ein Sauerstoffatom haben, zeigen gegenüber den 11 Desoxycorticoiden die stärkere Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels. H a l b e r g (25) untersuchte die Zusammenhänge zwischen chemischer Steroidstruktur und deren Wirkung, speziell auf die Eosinophilen. Man kann aber mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen, dass dieser Wirkungsmechanismus für die gesamte Beeinflussung des organischen Stoffwechsels durch die Cortex Hormone gilt. Steroide, die einen Abfall der Eosinophilen bewirken, sind solche C_{21} Steroide, die in C_{11} Stellung ein Sauerstoffatom besitzen. Dieser Sauerstoff ist notwendig für eine ausgeprägte Wirkung. Eine zusätzliche OH Gruppe in C_{17} Stellung, wie bei Cortison oder Hydrocortison, verstärkt diese Aktivität. So ist es auch zu erklären, dass z. B. das Aldosteron, bei dem an C_{11} ein Sauerstoffatom hängt, neben seiner ausgesprochenen Elektrolytwirkung, auch in den organischen Stoffwechsel eingreift, oder das Corticosteron durch das Fehlen einer OH Gruppe an C_{17} , kein

unbedingtes Glukocorticoid ist.

Nach dem bisherigen Stand der Forschung stellt Hydrocortison das in grösster Menge von der Cortex sekretierte Hormon unter ACTH Stimulation dar, an zweiter Stelle steht Corticosteron, während alle anderen Steroide nur in kleinsten Mengen ins Blut gelangen. P i n c u s (26) stellte den Hormongehalt der NNR auf Grund der Analyse des Gewebsextraktes und den Hormongehalt des Perfusionsblutes nach mehrmaliger Perfusion durch überlebende Nebennieren unter ACTH Stimulierung, fest. Er kam zu folgenden Ergebnissen:

Der 14%ige Anteil des Hydrocortisons im Depotspektrum steigt auf 52 % unter ACTH Einfluss, Corticosteron fällt von 25 % auf 17 % und der Anteil der übrigen Hormone (dem Grössenanteil nach geordnet: Dehydrocorticosteron, Cortison, Desoxycorticosteron und andere, nicht zu identifizierende Hormone, worunter auch das damals noch nicht bekannte Aldosteron fallen dürfte) fällt von 61 % auf 31 %. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Z a f f a r o n i (27) bei Rindern und N e l s o n (28) beim Menschen. Auf Grund dieser Experimente kann angenommen werden, dass Hydrocortison das in grösstem Mass von der Cortex sekretierte Hormon ist, gefolgt von Corticosteron, während die übrigen Rindensteroide nur in kleinsten Mengen ins Blut gelangen.

Es ist bis jetzt nicht möglich, die Funktionen der einzelnen NNR Hormone, innerhalb der NNR Gesamtwirkung, genau festzulegen. Immerhin kann nach dem bisherigen Stand der Forschung angenommen werden, dass das Hydrocortison das überragende Cortexsteroid ist. Durch seine mengenmässige Überlegenheit und durch seine, oben angeführten, physiologischen Wirkungen, überschattet es die anderen Hormone so, dass man Hydrocortisonwirkung und NNR Wirkung ohne grossen Fehler weitgehend gleichsetzen

kann. Sein Einfluss wird auf dem Gebiet des organischen Stoffwechsels durch die Glukocorticoide, auf dem Gebiet des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes durch die Mineralocorticoide und durch Wirkstoffe der "amorphen Phase" unterstützt.

Der Vollständigkeit halber sei hier noch kurz auf die Androgenosteroidoide eingegangen. Ihre Funktion ist aber bisher schwer zu umgrenzen, da die Ergebnisse verschiedener Autoren sich teilweise stark widersprechen. Bei H o f f (29) ist zu lesen, dass die Androgenosteroidoide eine biologische Wirksamkeit auf die Geschlechtsphäre ausüben. Es besteht kein Zweifel über eine enge chemische Verwandtschaft der androgenen Hormone mit den Geschlechtshormonen und es besteht auch kein Zweifel, dass bei gewissen Nebennierenrindentumoren sich eigenartige Störungen im Sexualbereich, verbunden mit Virilismus, einstellen.

Dieser Einfluss auf die Sexualsphäre ist bei einer Nebennierenhyperplasie vorhanden. Ob bei einem gesunden Organismus die Androgenosteroidoide merklich auf die Sexualität einwirken, ist fraglich und wird meist bestritten.

W e i s s b e c k e r (19) schreibt, dass die Androgenosteroidoide keine geschlechtsprägende Bedeutung haben. Ihre Hauptwirkung ist eine Förderung der Stickstoffretention und der Eiweissynthese.

Physiologische Wirkungen.

Wasser- und Elektrolythaushalt.

Im Elektrolythaushalt treten unter einer ACTH Behandlung umfassende Veränderungen auf. Es kommt vor allem nach

grösseren Dosen zu einer Retention von Natrium, Chlor und Wasser im Gewebe, die sich bei Weiterführung der Behandlung wieder etwas zurückbildet, auf einem kleineren Pegel aber in der Regel persistiert (D o b - r i n e r (30)). Diese Retention kann zum Auftreten von Ödemen führen. Weiterhin kommt es zu einer Gewichtszunahme, zu einer Abnahme des Hämatokritwertes und zu einer Verminderung des Harnvolumens. Damit verbunden ist ein Abfall der Werte von Kalium, Chlor und Phosphat im Blut (W a n g, S m i t h (31)). Nach S p r a g u e (32) ist die Ausscheidung von Kalium, Kalzium und Phosphat im Harn deutlich vermehrt.

Von der Ausscheidung des Kaliums sind in gleicher Weise sowohl das intra- als auch das extrazelluläre Kalium betroffen. Die negative K-Bilanz kann sich, noch bevor ein blutchemischer Nachweis des K-Mangels möglich ist, klinisch in psychischen Störungen und in EKG Veränderungen manifestieren.

In den Geweben konnte E l l e i (33) folgende Elektrolytverschiebungen feststellen: Im Muskel Erhöhung des extrazellulären Na-, Cl- und Wassergehaltes, Verminderung des intrazellulären K- und Phosphatgehaltes. Im Erythrozyten ist der Natriumspiegel erhöht, der Kaliumspiegel vermindert.

Kohlehydratstoffwechsel.

Von V e r z a r (34) ist die Auffassung vertreten worden, dass das NNR Hormon besonders für die bei der intermediären Umsetzung der Kohlehydrate notwendigen Phosphorylierungsprozesse erforderlich sei, besonders auch für die Umwandlung des Laktoflavins in Laktoflavinphosphorsäure, die einen wesentlichen Anteil des gelben Atmungsfermentes darstellt. Die Störungen im Kohlehydrathaushalt bei NNR

Hormonmangel seien durch Aufhebung dieser Phosphorylierungsprozesse bedingt und demnach sowohl durch Zufuhr von Rindenhormon als auch durch Zufuhr von Laktoflavinphosphorsäure zu beseitigen.

Diese Theorie von V e r z a r ist freilich nicht allgemein anerkannt worden. Insbesondere wurde bestritten, dass Laktoflavinphosphorsäure nebennierenlose Tiere am Leben lassen kann; dagegen kann man solche Tiere längere Zeit mit NaCl reicher und K armer Kost am Leben erhalten.

Sichergestellt ist in Bezug auf den K.H. Stoffwechsel eine Erhöhung des Blutzuckers und eine Glykogenspeicherung in der Leber durch die NNR Hormone. Die Erhöhung des Leberglykogens ist aber nur bei kurzzeitiger Behandlung nachweisbar und wird nicht über längere Zeit aufrechterhalten (B a k e r (35)).

Die Vermehrung des Leberglykogens wird nach W y c h - g r a m (36) durch eine verstärkte Glykoneogenese bewirkt. Sie ist sowohl als Ausdruck einer Neubildung aus Eiweiss und Fett, als auch als Hemmung einer bestimmten Phase der K.H. Verwertung anzusehen.

Weiterhin kann es zu einer Glykosurie kommen, die jedoch zum Teil auf eine verminderte Rückresorption der Glukose in den Nierentubuli, welche unter ACTH Einfluss herabgesetzt ist, zurückgeführt wird (C o n n (24)). Unter Umständen kommt es bei grösseren ACTH Dosen zu einer ungenügenden K.H. Verwertung im Gewebe. Wie T h o r n und F o r s h a m (13) feststellten, ist die verminderte Zuckerausnutzung in der Peripherie mit einer gleichzeitigen Fettmobilisierung gekoppelt, die ihrerseits wieder die K.H. Reserven schont.

Fettstoffwechsel.

Nach L e v i n und F a r b e r (37) spielen die NNR Hormone eine wichtige Rolle bei der Mobilisierung und Verwertung von Fetten; sie scheinen jedoch nicht das diesen Vorgang auslösende Hormon zu sein. Sie erhöhen im Tierversuch, bei kohlehydratreicher Kost, nicht aber bei proteinreicher Nahrung, die Menge des Depotfettes, wobei die Tiere eine regelrechte Fettinfiltration in der Leber zeigen. Das subkutane Fettgewebe wird reduziert, der Fettgehalt des Knochenmarkes sinkt ab (B a k e r, I n g l e (35)). Die Ketonkörper des Blutes werden erhöht und es kommt zur Ketonurie. Anscheinend vergrößert sich das Ausnutzungsvermögen des Organismus unter ACTH/NNR Wirkung für Ketonkörper (K i n s e l l (38)).

Eiweisstoffwechsel.

Die Wirkung von ACTH/NNR auf den Eiweisstoffwechsel steht unter dem Zeichen einer Intensivierung des Proteinstoffwechsels. Ein gut demonstrierbares Stoffwechselphänomen ist das Verhältnis von Harnsäure- zur Kreatininausscheidung, der sog. "Harnsäure-Kreatinin-Quotient". ACTH bewirkt zunächst eine anfängliche Zunahme der Harnsäurausscheidung, die sich bis zu einem Überwiegen der Harnsäure gegenüber Kreatinin von 70 - 200 % steigern kann, ohne dass vermehrt Harnsäure im Körper gebildet wird. Später geht die Harnsäureausscheidung wieder auf normale Werte zurück (B e n e d i c t und F o r s h a m (39)). Infolge verstärkter Glykoneogenese und dem damit zusammenhängenden Eiweisskörperabbau kommt es zu einer vermehrten Stickstoffausscheidung. Die Stickstoffbilanz wird negativ (W y c h g r a m (36)). Der

Aminosäuregehalt des Blutes steigt an (B e r g e n - s t a h l (40)); ebenfalls erhöht wird der Albumin-Globulin-Quotient durch Abnahme der γ -Globuline und des Fibrinogens (W a n g und S m i t h (31)).

Wenn die NNR Hormone auch auf die verschiedenen Gebiete des Stoffwechsels einwirken, die, einer besseren Übersicht wegen, einzeln für sich betrachtet werden, so dürfen doch die Wechselwirkungen, die zwischen diesen Gebieten herrschen, nicht übersehen werden. Allerdings sind bisher die wenigsten Beziehungen genau bekannt, doch es besteht kein Zweifel, dass sie vorhanden sind. Als Beispiel einer solchen Wechselbeziehung zwischen Kohlehydrat-haushalt und Elektrolythaushalt sei auf das wichtigste Symptom des Morbus Addison, die Adynamie, hingewiesen. Nach T h o r n (13) ist die wesentlichste Ursache für das Zustandekommen der Adynamie eine Störung des Mineralstoffwechsels, insbesondere der Kationen Na und K und der Osmoregulation im Bereich des extra- und intrazellulären Raumes. Sie äussert sich in einem Abfall des Na- und einem Anstieg des K-Spiegels im Plasma. Im Harn, aber auch im Speichel und im Schweiss werden Na vermehrt und K vermindert ausgeschieden. Durch zahlreiche Untersuchungen an Normaltieren scheint gesichert, dass die Muskelfasern bei der Kontraktion K-Ionen nach aussen abgeben und eine äquivalente Menge von Na-Ionen aufnehmen. Während der oxydativen Erholung werden K-Ionen wieder gebunden und Na-Ionen nach aussen abgeschoben. Eine solche Ionenverschiebung gegen das Gefälle kann nur durch restitutive Stoffwechselprozesse in Anwesenheit von Glukose als Energiespender vollzogen werden.

F l e c k e n s t e i n (41) hat nun einen sehr wesentlichen Beitrag zum Problem der Adynamie geleistet, indem er durch Veränderungen im Na- bzw. K-Spiegel der Aussenflüssigkeit, die Reizschwellen von isolierten Muskeln

untersuchte. Er fand, dass die Muskelzuckungen unter Zugabe von K-Ionen zur Aussenflüssigkeit bis zur Unerregbarkeit abnahmen, während die folgende Auswaschung mit K-freier Tyrodelösung die normale Muskelerregbarkeit wiederherstellte. Die am isolierten Muskelpräparat des Warmblüters zur Erzeugung dieses Phänomens benötigte extrazelluläre K-Konzentration liegt auffallend niedrig und entspricht den bei der Addison'schen Krankheit gefundenen Plasmawerten für Kalium. In jüngerer Zeit hat nun W e l l e r (42) auf die Wechselwirkung zwischen dem K- und dem K.H. Haushalt hingewiesen.

So scheint es, dass nicht nur Glukose für den Zellstoffwechsel des K, sondern dass auch das K für den Zellstoffwechsel der Glukose nötig ist. Zum Beispiel gebrauchen, nach R a k e r (43), die menschlichen Erythrozyten ein mmol Glukose für jedes mmol K, das in die Zelle eintritt. Ebenso geben diese Zellen ihr K wieder ab, wenn ihr Glukosevorrat erschöpft ist (D a n o w s k i (44)).

Neben den Einflüssen der NNR Hormone auf die verschiedenen Stoffwechselvorgänge des Organismus, besteht eine deutliche Wirkung auf die Blutzellen, die lymphatischen Organe, das Bindegewebe und das Fermentsystem.

Klinisch besonders wichtig sind die Veränderungen des Blutbildes. T h o r n (13) und Mitarbeiter stellten 1948 fest, dass nach ACTH Applikation im strömenden Blut sehr schnell eine Eosinopenie eintritt. Der Eosinophilensturz ist so charakteristisch, dass er als Test für die Leistungsfähigkeit der Nebennierenrinde ausgebaut wurde.

Ebenfalls verringert wird die Zahl der Lymphozyten. Bei den Erythrozyten, den Reticulozyten, den Thrombozyten und den neutrophilen Leukozyten tritt Vermehrung ein; das Hb steigt an (K e l l e r (45)). Unter Umständen

kommt es zu einer Atrophie des roten Knochenmarkes mit sekundärer Verfettung (B a k e r (35)).

Auf das lymphatische Gewebe übt ACTH einen stark hemmenden Einfluss aus. Es bewirkt Involution von Thymus und Lymphknoten, sowie Auflösungserscheinungen an den Lymphozyten (T h o r n (13)).

Im Hinblick auf das Bindegewebe stellt T h o r n fest, dass NNR Hormone im reaktionsfähigen Organismus zu einer Hemmung der Gewebsproliferation und des Wachstums der Fibroblasten führt. Nach S t u d e r (46) bremst eine ACTH Therapie generell die Reaktionsfähigkeit des mesenchymalen Zellsystems. Sein Zellstoffwechsel wird herabgesetzt, die Zellteilungsvorgänge werden gehemmt und krankhaft überschüssende Mesenchymproliferation zum Stillstand gebracht. Die Hemmung der Proliferationsvorgänge des Bindegewebes trägt wesentlich zu der entzündungswidrigen Wirkung des ACTH bei. Die Hemmwirkung scheint allerdings keine generelle zu sein, sondern erstreckt sich auf mesodermales und ektodermales, dagegen nicht auf entodermales Gewebe.

Im Magen wird die Mukosa stark verdünnt; am stärksten ist davon das die Mukosa bedeckende Epithel betroffen. Im Duodenum sind die Epithelzellen vakuolisiert und sie sind durch eine Flüssigkeit vom Bindegewebe abgehoben (B a k e r (35)).

Von besonderer Wichtigkeit könnte der Einfluss des ACTH auf das Hyaluronsäure-Hyaluronidase System sein. In Gewebeschnitten liess sich, nach W y c h g r a m (36), nach einer ACTH Behandlung Schwund der Hyaluronsäure produzierenden Mastzellen und Abnahme der Gewebshyaluronsäure nachweisen. Eine pathologische Hyalurensäurebildung soll durch ACTH normalisiert werden.

Nach T h o r n (13) wird auch das allergische Geschehen durch ACTH tiefgreifend beeinflusst. ACTH erhöht anfangs vorübergehend den Antikörpergehalt des Blutes. Bei länger dauernder Einwirkung werden die Blutantikörper jedoch vermindert. Die Antigen-Antikörperreaktion wird gehemmt. Durch Hemmung der Histaminbildung und gesteigerte Histaminasetätigkeit kann der anaphylaktische Schock unterdrückt oder gemildert werden.

Die NNR im Belastungsgeschehen.

a) Das allgemeine Adaptationssyndrom.

Es war wohl vor allem S e l y e (17), der die Bedeutung der NNR für den Organismus in der Abwehr von Schäden aller Art erkannte. Durch Tierexperimente konnte dieser Forscher zeigen, dass der Körper in stereotyper Weise auf Einwirkungen wie: Infektion, Intoxikation, Traumen somatischer oder psychischer Natur, Hitze, Kälte und anderes mehr, reagiert. Diese unspezifische Reaktion wird von S e l y e "Stress" genannt; sie überlagert die spezifischen Erscheinungen des jeweiligen Krankheitsbildes. Die HAUPTerscheinungen der Stress-Reaktion sind Vergrößerung der Nebennierenrinde mit gesteigerter Sekretion und daraus resultierende oben beschriebene Erscheinungen wie Eosinopenie und Rückbildung des thymo-lymphatischen Apparates. Die Tatsache, dass die NNR unter Stress in lebhafter Funktion bleibt, während andere Organe des Organismus involutions- und degenerative Veränderungen zeigen, veranlasste S e l y e, diese Wirkung des Stress als "Alarmreaktion" zu bezeichnen. Weitere Untersuchungen zeigten, dass diese Reaktion ein Teilbild des sog. "allgemeinen Adaptationssyndroms" (AAS) ist, das 3 Stadien umfasst:

- 1) Alarmreaktion, bei der ein primärer Schock eine wichtige Rolle spielt.
- 2) Das Stadium des Widerstandes. Hier wird eine grosse Anzahl von Befunden aufgeführt, die als Zeichen der gesteigerten Abwehr gelten: z. B. Fieber, Lymphopenie und Hyperglykämie.
- 3) Stadium der Erschöpfung. In diesem Stadium, das durch zu starken und zu lang wiederholten Stress hervorgerufen wird, kommt es zu einer "Entgleisung des Widerstandsstadiums". Der Körper verfügt nur über eine erschöpfbare Quantität von Anpassungsenergie.

In diesem Zusammenhang sei hier auf die von S e l l y e eingeführten Begriffe der "gekreuzten Resistenz" und der "gekreuzten Sensibilisierung" eingegangen.

Es hat sich gezeigt, dass ein Versuchstier, dem vor einer Verletzung Eiweiss injiziert wurde, auf diese Verletzung mit einer weniger starken Entzündung reagiert, als ein unvorbehandeltes Tier. Das beruht darauf, dass auf den ersten "Stressor" Eiweiss hin, die NNR bereits mit einer Mehrproduktion antwortet. Wenn der zweite Stressor, die Verwundung, auftritt, befindet sich die NNR bereits im Stadium des Widerstandes und der Organismus hat seine Abwehrmassnahmen bereits mobilisiert. Der Körper ist im Zustand der gekreuzten Resistenz.

Bei der gekreuzten Sensibilisierung handelt es sich darum, dass die NNR durch einen zu lange einwirkenden Stressor bereits im Stadium der Erschöpfung ist und auf einen erneuten Stress hin nicht mehr mit einer überschüssigen Sekretion reagieren kann. Die "Adaptationsenergie" ist fast verbraucht.

b) Die hormonelle Stressbeantwortung.

Bei der Anwendung im Experiment hat es sich gezeigt, dass die reinen Mineralocorticoide Reaktionen der sog. hypertensions und rheumatischen Erkrankungen, z.B. Nephrosklerose, Hypertonie und verschiedene Gefässerkrankungen, bewirken; jedoch verursachen auch grosse Mengen von Mineralocorticoiden keine Veränderungen wie sie der Organismus in der Abwehr zeigt, z.B. Eosinopenie und thymo-lymphatische Involution. Setzt man hingegen dem Versuchstier einem unspezifischen Stress, etwa Kälte, aus, so antwortet der Körper, ebenso wie bei Cortison oder Hydrocortison, welche die durch Mineralocorticoide ausgelösten rheumatischen und kardiovaskulären Erscheinungen wieder rückgängig machen können, mit den charakteristischen Veränderungen der Alarmreaktion. Rohe Hypophysenvorderlappenextrakte wiesen ähnliche Wirkung auf wie Mineralocorticoide. Als reines ACTH verwandt wurde, zeigte es sich, dass die pathogene Wirkung der HVL-Extrakte nicht durch ihren Gehalt an ACTH bedingt waren, sondern durch den Gehalt an sog. Wachstumshormon, dem somatotropen Hormon (STH).

Derartige Versuche führten dazu, für die NNR Hormone die Bezeichnung antiphlogistische Corticoide (AC's), die mit den Glukocorticoiden identisch sind und prophlogistische Corticoide (PC's), die den Mineralocorticoiden entsprechen, einzuführen.

Die Dynamik des AAS läuft über die Hypophyse ab, denn es kommt sowohl nach Hypophysektomie zu keinem AAS, als eine Überdosierung von ACTH zu den gleichen Erscheinungen wie beim Stress führen. Der Weg auf dem ein Reiz vom Empfangsbezirk zum HVL läuft, ist aber noch unbekannt.

Während der Einwirkung eines Stressors wird die NNR

durch den HVL zu vermehrter Sekretion ihrer Corticoide angeregt. Soweit bekannt ist, stimuliert ACTH die NNR immer dazu, die verschiedenen Corticoide im selben Verhältnis abzugeben und zwar überwiegen dabei immer die AC's. Die AC's verursachen dann die schon erwähnte thymolymphatische Atrophie, Eosinopenie, Stoffwechselwirkungen und Entzündungshemmung. Zugleich aber bewirken sie auch eine deutliche Verminderung des Widerstands gegen Infektionen.

Bei zu lange dauerndem Stress tritt dann immer mehr der Einfluss der PC's hervor, nämlich ihre prophlogistische Wirkung auf Gefäßsystem und Nieren und in geringerem Grade ihre antiinfektiöse und wachstumsanregende Wirkung.

Hier macht nun S e l y e, im Gegensatz zu den meisten anderen Autoren die sehr wichtige Feststellung, dass es durchaus möglich sei, dass der HVL neben dem ACTH noch ein anderes Corticotropin, das STH, abgibt, das die NNR zur vorwiegenden Sekretion von PC's anregt. Das ist allerdings nicht erwiesen und eine andere Theorie von S e l y e dürfte die wahrscheinlichere sein: Das STH stimuliert die NNR nicht direkt zur Bildung von PC's, sondern es sensibilisiert in steigendem Masse das Gebiet, auf das der Stressor einwirkt, gegen die PC's.

Wenn das wohlausgewogene Verhältnis der NNR Hormone zueinander gestört wird, kann es zu den sog. "Adaptationskrankheiten" kommen. (Das Überwiegen von PC's führt nach S e l y e zu einer Art "allergischen Entzündungstendenz". Die Folge ist eine starke Neigung zu Myocarditis, Arteriitis, Polyarthritits und Nephrosklerose.) "Entgleisungen" des AAS, die Krankheiten verursachen können, sind:

- 1) Durch Stress erzeugte Erhöhung oder Verminderung von Corticoiden und STH.

- 2) Missverhältnis von ACTH und AC's einerseits und STH und PC's andererseits während des Stress.
- 3) Stoffwechselstörungen infolge von Stress, die die Reaktion des betroffenen Organs auf STH, ACTH und Corticoide verändern.

c) Einfluss von Operationen auf die Hormonproduktion der NNR.

H a r d y und R a v d i n (47) untersuchten die Ausscheidung von Corticoiden und Ketosteroiden im Harn bis 6 Tage nach der Operation. Sie stellten eine deutliche Beziehung zwischen der Höhe der Corticoidausscheidung und der Schwere des Eingriffes fest. Je schwerer die Operation war, desto höher stiegen auch die Corticoidwerte an. Der Höhepunkt dieses Anstieges war fast immer am ersten Tag erreicht. Zwischen der Ketosteroidausscheidung und der Schwere der Operation konnte von diesen Autoren jedoch nicht ständig eine Abhängigkeit festgestellt werden. Es wird deshalb angenommen, dass die Bestimmung der aktiven Corticoide Zuverlässigeres über die Leistung der NNR aussagt, als die Bestimmung der Ketosteroide.

S a n d b e r g (48) untersuchte den Blutspiegel der 17-Oxycorticoide während und nach chirurgischer Eingriffe. Auch er stellte einen Zusammenhang zwischen der Schwere und Länge der Eingriffe und dem Blutcorticoidspiegel fest.

Im postoperativen Verlauf fand er, dass der Corticoidspiegel um so mehr gestiegen war, je länger die Operation gedauert hatte. Das Maximum des Anstiegs, 6 Stunden nach einer Operation, betrug 150y% gegenüber 5-13y% normal.

H a r t e n b a c h (49) stellte Kontrollen über postoperative Glukocorticoidausscheidungen an. Für seine Untersuchungen teilte er das Patientengut in 3 Gruppen ein:

Gruppe a): Patienten nach kleinem operativen Eingriff. Hierher gehört z.B. eine Herniotomie, Appendektomie, Probela-
parotomie u.ä.

Gruppe b): Patienten nach mittlerem operativen Eingriff. Darunter werden Operationen von der Grösse einer Magenresektion oder Gallenblasenexstirpation verstan-
den.

Gruppe c): Patienten nach grossem operativen Ein-
griff. Zu dieser Gruppe werden transthora-
kale Operationen sowie totale Magenresek-
tionen gezählt.

H a r t e n b a c h fand nun bei Gruppe a) eine 2 - 3-
fache Erhöhung des Ausgangswertes der Glukocorticoide
bei komplikationslosem Heilungsverlauf. Nach 3 - 4 Tagen
war der operative Stress überwunden und die Werte wur-
den normal.

Bei Patienten, die trotz dieser kleinen Eingriffe ad
exitum kamen, zeigte sich eine sichtlich verminderte NNR
Leistung. Die Glukocorticoidausscheidung war entweder
gering bzw. nicht vermehrt und fiel nach kurzdauerndem
Anstieg rasch ab, häufig auf subnormale Werte.

In der Gruppe b) stiegen die Glukocorticoide bei
Operationen mit günstigem Ausgang um das 4 - 6-fache an;
der Höhepunkt war am 1. oder 2. Tag nach der Operation.
Der anschliessende Abfall führte am 4. - 7. Tag wieder
zur Ausgangslage zurück.

Ein ungünstiger Ausgang zeichnete sich dadurch ab, dass die NNR den operativen Stress entweder höchstens mit einer Verdoppelung des Ausgangswertes beantwortete, wobei die Rückkehr zur Ausgangslage nur zögernd oder gar nicht vollzogen wurde, oder auf eine anfangs normale Glukocorticoidvermehrung erfolgte ein schlagartiger Abfall, meist bis unter die Norm.

Die Patienten der Gruppe c) zeigten bei günstigen Operationsergebnissen ein Ansteigen der Glukocorticoide um das 8 - 10-fache der Ausgangswerte bei malignen Tumoren und um das 10 - 12-fache bei gutartigen Veränderungen. Ein letaler Ausgang in dieser Gruppe war schon am 1. Tag daran zu erkennen, dass die NNR ausserstande war, ihre Produktion mehr als zu verdoppeln.

Die Glukocorticoidausscheidung beim Gesunden und ihr Verhalten nach einer, dem operativen Stress ähnlichen, Belastung.

Um den Grad einer Schädigung der NNR feststellen zu können, ist es notwendig, Vergleichswerte von Gesunden zur Verfügung zu haben. Bei den postoperativen Stressuntersuchungen ergab es sich, dass eine intravenöse Zufuhr von 75 - 100 Einheiten ACTH die NNR, ähnlich wie der Stress einer mittelschweren Operation, stimuliert; 200 Einheiten erhöhten die Corticoidausscheidung entsprechend einem schweren Eingriff.

H a r t e n b a c h (49) überprüfte die Glukocorticoidausscheidung bei 60 gesunden Personen, vor und nach einer Belastung mit ACTH. Hierbei war eine altersmässige Abgrenzung, in Bezug auf die gefundenen Werte zu erkennen. H a r t e n b a c h teilte die Versuchspersonen in 3 Altersgruppen ein:

- a) Personen mit jugendlichem Regulationsvermögen im Alter von etwa 20 - 40 Jahren.

- b) Personen im Zustand des chronischen Lebens-
stresses im Alter von etwa 40 - 60 Jahren.
- c) Alternde Menschen von etwa 60 - 80 Jahren
mit einer mehr oder weniger fortgeschrittenen
Schwächung sämtlicher Organfunktionen.

Bei den Personen im Alter von 20 - 40 Jahren fand sich eine relativ niedrige tägliche Corticoidproduktion. Die Ausscheidung im Urin lag zwischen 50 und 100y. Nach einem ACTH-Stoss war eine Steigerung auf ungefähr 400 - 450y festzustellen.

Personen im Alter von 40 - 60 Jahren schieden zwischen 120 - 240y Corticoide im Urin aus. Nach einer ACTH Infusion stiegen die Werte auf 440 - 765y an. Als Durchschnittswerte, vor und nach der ACTH Belastung ergaben sich 178 und 546y.

Bei alten Menschen über 60 Jahren wurde eine tägliche Corticoidausscheidung von durchschnittlich 100y festgestellt. Nach einer ACTH Infusion stieg sie auf 130 - 336y an. Der Durchschnitt lag bei 250y.

B. Eigene Untersuchungen.

Problemstellung.

Durch, im vorhergehenden Teil beschriebene, frühere Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass die Beantwortung eines Stressses zum grossen Teil durch eine NNR Stimulierung erfolgt. Von Herrn Priv. Doz. Dr. Walter H a r t e n b a c h wurde nun im Rahmen dieser Arbeit folgende Aufgabe gestellt:

Es sollte der Frage nachgegangen werden, ob sich in der Ausscheidung der Glukocorticoide, vor und nach einer, einem operativen Stress ähnlichen, Belastung, eine für verschiedene Erkrankungen typische Reaktionslage bietet. Insbesondere sollte durch das Verhalten der Ausscheidungswerte der Glukocorticoide, der zumindest mengenmässig bedeutendsten NNR Hormone, geprüft werden, ob die, durch den Dauerstress dieser Krankheiten geschädigte NNR einen neuen, operativen Stress erfolgreich beantworten kann, oder ob die Glukocorticoidwerte einen ungünstigen Ausgang der Operation vorher anzeigen können.

Patientengut und Technik.

Unsere nachfolgenden Untersuchungen wurden an 30 Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik München vorgenommen und zwar untersuchten wir nur Männer und eine Frau in der Menopause, da wir die durch den Zyklus evtl. bedingten hormonellen Veränderungen ausschalten wollten. Die Patienten teilten wir in 5 Gruppen ein:

- a) 10 Patienten mit Prostata-Hypertrophie.
- b) 7 Patienten mit Magen-Ca.
- c) 5 Patienten mit sonstigen bösartigen Geschwulsten (Blasen-Ca, Penis-Ca, Hypernephrom, Lungen-Ca).
- d) 4 Patienten mit einer Hernie oder einem Divertikel (2 Leistenbrüche, eine Hiatus-Hernie, ein Ösophagusdivertikel).
- e) Von den 4 restlichen Patienten litt je einer an Ulcus ventriculi, Ulcus pepticum jejuni, Gastritis (bei diesem Patienten wurde eine Probelaparatomie gemacht, da Verdacht auf Magen-Ca bestand) und Rectumpolyp.

Für die Bestimmung der Glukocorticoide im Urin wendeten wir ein von S t u h l f a u t h (50) angegebenes Kombinationsverfahren der Methoden von Staudinger-Schmeißer und Porter-Silber.

Die Methode von S t a u d i n g e r und S c h m e i ß e r (51) beruht zunächst auf einer möglichst weitgehenden Trennung der biologisch aktiven Hormone von den in der NNR zahlreich vorkommenden Substanzen wie Fette, Sterine, Ascorbinsäure, Adrenalin usw. Diese Trennung wird bewirkt durch fraktioniertes Ausschütteln mit verschiedenen Lösungsmitteln, wobei die Hauptrolle das Chloroform spielt. Hierauf wird die stark reduzierende Eigenschaft der C_{21} Steroide vom Typ 20,21Ketol, 20,21Diol und 17Oxy-20,21Ketol ausgenützt. Die Reduktion von Phosphormolybdänsäure zu Molybdänblau erwies sich hierbei als sehr geeignet.

Da aber in der hochgereinigten Fraktion doch noch Substanzen enthalten sind, die Phosphormolybdänsäure reduzieren können und somit einen höheren Genalt an NNR Hormonen vortäuschen, machte man sich die grosse Empfindlichkeit der entscheidenden

CO CH₂OH Gruppe zunutze, um diese Gruppe zu zerstören. Dies geschieht durch Kochen in n/10 NaOH, in Gegenwart von Luftsauerstoff. Somit ist das Reduktionsvermögen der CO CH₂OH Gruppe aufgehoben, während die anderen reduzierenden und deshalb störenden Substanzen nicht verändert werden. Bei der Bestimmung der aktiven NNR Stoffe wird nun eine Hälfte der zu bestimmenden Hormone spezifisch zerstört und gegen die andere, unzerstörte Hälfte kolorimetriert. Eine Trennung in Gluko- und Mineralocorticoide ist mit dieser Technik aber nicht möglich.

Porter und Silber (52) haben eine, später durch Schreier und Müller (53) verbesserte, Methode entwickelt, die lediglich dem Nachweis der C₂₁ Steroide vom Typ 17Oxy-20,21Ketol dient. Sie beruht auf einer gelben Farbreaktion, die bei Zugabe von Phenylhydrazin und Schwefelsäure zum gereinigten Hormonextrakt ausgelöst wird. Das Auswaschen der aktiven NNR Substanzen geschieht, durch Herstellung von Urin-Chloroformemulsionen, die mit einer besonderen Kohlensorte versetzt werden.

Stuhlfauth (50) hat diese beiden Methoden in der Weise modifiziert, dass der ganze Reinigungsvorgang der Chloroform Emulsion nach Staudinger und Schmeisser bis zum zweiten Abdampfen des Chloroforms angewendet wird. Hierauf wird Methanol und Phenylhydrazinschwefelsäure, wie von Porter und Silber angegeben, hinzugefügt. Die von Schreier und Müller beschriebene leichte Eigenfarbe konnte durch diese Modifizierung weitgehend ausgeschaltet werden.

Mit dieser Technik werden die 17Oxy-20,21Ketole bestimmt. Es reagiert also neben dem Cortison usw. auch noch das Mineralocorticoid 11Desoxy-17Oxycorticosteron, zu etwa 30 %, mit.

Die Glukocorticoidbestimmung nach S t u h l f a u t h wurde folgendermassen ausgeführt:

200 ccm eines 24-Stunden-Sammelurins werden mit 2 ccm Eisessig angesäuert und im Scheidetrichter 5mal mit je 30 ccm Chloroform intensiv ausgeschüttelt. Das sich im unteren Teil des Scheidetrichters ansammelnde Chloroform wird nach jedem Ausschütteln durch ein Filterpapier in einen Schliffkolben abgelassen. Falls sich beim Zugeben des Chloroforms zum Urin eine Emulsion bildet, muss diese 7 - 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen in der Minute zentrifugiert werden; dann erst kann das Chloroform in den Schliffkolben gegeben werden. Das im Schliffkolben befindliche Chloroform wird bei Unterdruck und höchstens 50°C abdestilliert. Der im Schliffkolben zurückbleibende Bodensatz wird mit 10 ccm Petroläther und 5 ccm HCl-Alkohol ausgewaschen und in einen zylindrischen Scheidetrichter überführt. Der Petroläther wird mit den HCl-Alkohol gut geschüttelt, der Alkohol abgeschieden. Der Petroläther wird noch 3mal mit HCl-Alkohol ausgeschüttelt, wobei mit jeder Portion zuvor der Kolben, in dem das Chloroform eingedampft wurde, ausgeschwenkt wird, um das Hormon möglichst vollständig zu erfassen. Die Lösung wird daraufhin 4mal mit je 5 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge werden mit je 5 ccm n/2 NaOH, n/10 NaOH und mit 5 ccm n/10 H₂SO₄ zur Entfernung saurer und basischer Substanzen ausgeschüttelt. Dann wird der Chloroformauszug durch 5 g Kieselgel filtriert, wobei diese vorher mit etwas Chloroform ausgewaschen wurde. Nach dem Filtrieren wird mit etwa 10 ccm Chloroform nachgewaschen. Die Chloroformlösung wird auf 30 ccm aufgefüllt und in zwei genau gleiche Teile halbiert. In 100 ccm Schliffkölbchen wird das Chloroform jetzt zum zweiten Mal bei Unterdruck und höchstens 50°C abdestilliert.

In das eine Schliffkölbchen werden zu dem Rückstand 1 ccm Methanol und 8 ccm Phenylhydrazinschwefelsäure gegeben und

gründlich die Wände des Kölbchens gespült. Da die Lösung noch eine leichte Eigenfarbe hat, werden in das zweite Kölbchen zur Gewinnung des Farbleerwertes 1 ccm Methanol und Schwefelsäure ohne Phenylhydrazinzusatz gegeben.

Der Inhalt der Kölbchen wird in Reagenzgläser gefüllt und 20 Minuten in ein Wasserbad von 60°C gestellt. Anschliessend Abkühlung auf Zimmertemperatur und Photometrieren der Inhalte der beiden Kölbchen gegeneinander. Die Ermittlung der Hormonwerte erfolgt mit einer Eichkurve. Der gefundene Wert muss vor der Umrechnung auf die Tagesurinmenge verdoppelt werden, da die Hälfte als Farbleerwert dem Nachweis entzogen wurde.

Zum Photometrieren verwendeten wir den Elektrophotometer von E p p e n d o r f beim Filter 405. Die Eichkurve wurde mit Cortison angefertigt. Für den ACTH Stress benutzten wir ACTH Präparate der Firma Orgapharm GmbH, München-Pasing.

E r g e b n i s s e .

Die Glukocorticoidausscheidung der einzelnen Patienten,
vor und nach einem ACTH Stress.

Patient	Alter	Erkrankung	Glukocorticoi- de vor ACTH	Glukocorticoi- de nach ACTH
B.J.	72 J	Prostata-Hyper- trophie	304 y	200 y
K.J.	70 J	"	103 y	263 y
M.J.	60 J	"	131 y	696 y
H.G.	65 J	"	132 y	314 y
G.H.	52 J	"	148 y	381 y
S.K.	63 J	"	77 y	137 y
R.J.	"	"	140 y	255 y
K.G.	72 J	"	237 y	640 y
G.P.	70 J	"	334 y	382 y
S.M.	80 J	"	400 y	155 y
M.J.	62 J	Magen-Ca	462 y	583 y
M.G.	26 J	"	75 y	367 y
R.F.	48 J	"	429 y	515 y
D.C.	78 J	"	262 y	164 y
B.F.	60 J	"	160 y	192 y
S.E.	63 J	"	312 y	480 y
M.A.	60 J	"	104 y	242 y
G.E.	52 J	Penis-Ca	256 y	412 y
L.O.	41 J	Lungen-Ca	210 y	618 y
W.J.	56 J	Hypernephrom	65 y	137 y
W.J.	73 J	Blasen-Ca	239 y	890 y
B.	65 J	Blasen-Ca	227 y	193 y
R.J.	25 J	Leistenbruch	278 y	605 y
B.G.	56 J	Leistenbruch	177 y	583 y
L.	50 J	Ösophagusdivert.	113 y	528 y
B.G.	56 J	Hiatus-Hernie	134 y	299 y

Patient	Alter	Erkrankung	Glukocorticoide vor ACTH	Glukocorticoide nach ACTH
O.W.	46 J	Ulcus ventriculi	138 y	304 y
W.H.	51 J	Ulcus pepticum jejuni	110 y	380 y
K.J.	53 J	Gastritis	88 y	214 y
S.F.	58 J	Rectumpolyp	210 y	285 y

Erklärung zu den folgenden Diagrammen.

Aus den folgenden Diagrammen ist das Verhalten der Glukocorticoide bei verschiedenen Erkrankungen, vor und nach einem ACTH Stoss, zu entnehmen. Es werden dabei die Ausscheidungswerte der Glukocorticoide unserer Patienten mit denen von gesunden Personen verglichen. Zum Vergleich dienen frühere Untersuchungen von H a r t e n b a c h, (siehe vorhergehenden Teil), die, ebenso wie die vorliegenden Untersuchungen, nach der Methode von S t u h l f a u t h durchgeführt wurden. Die von H a r t e n b a c h eingeführte Unterteilung der Versuchspersonen in 3 Altersgruppen, bezüglich der NNR-Sekretion, wurde auch bei diesen Diagrammen beachtet.

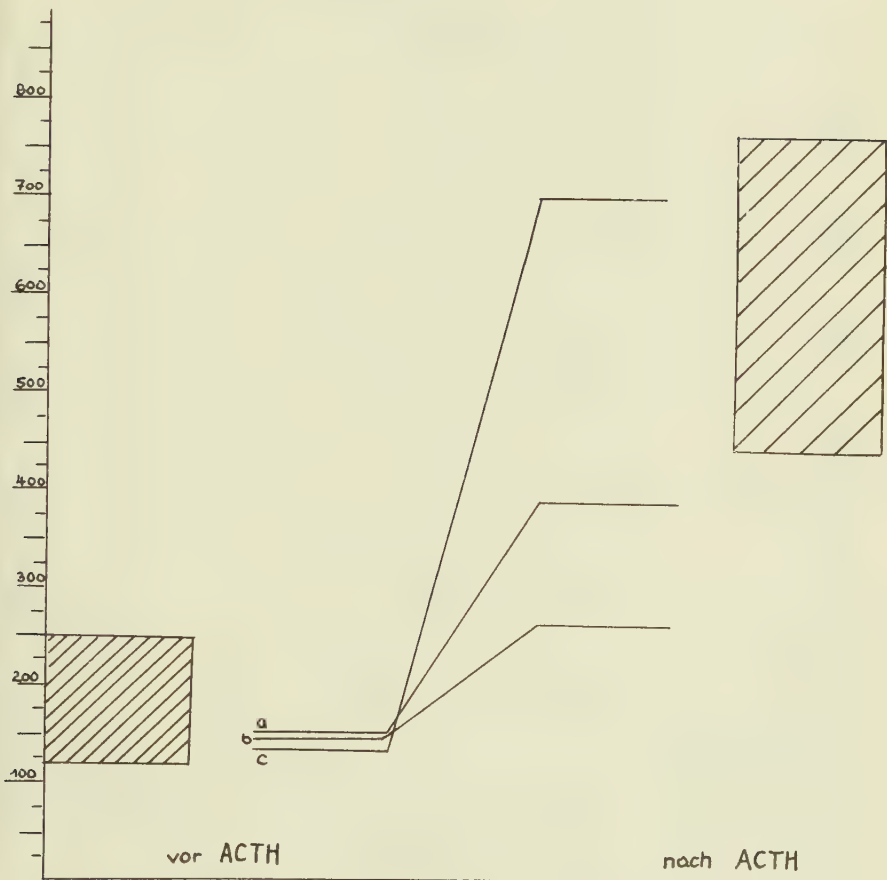
Gruppe I: Personen im Alter von 20 - 40

Gruppe II: Personen im Alter von 41 - 60

Gruppe III: Personen im Alter von über 60

Die Ordinate der Diagramme gibt die Ausscheidungswerte der Glukocorticoide in y an. Auf der Abszisse ist der Stand der Ausscheidung, vor und nach der ACTH Belastung, abzulesen. Die schraffierten Flächen zeigen den Streubereich der Glukocorticoidausscheidung bei gesunden Personen an; die der Ordinate anliegende Fläche gibt die Werte vor der ACTH Belastung an, die andere Fläche die Werte nach der Belastung.

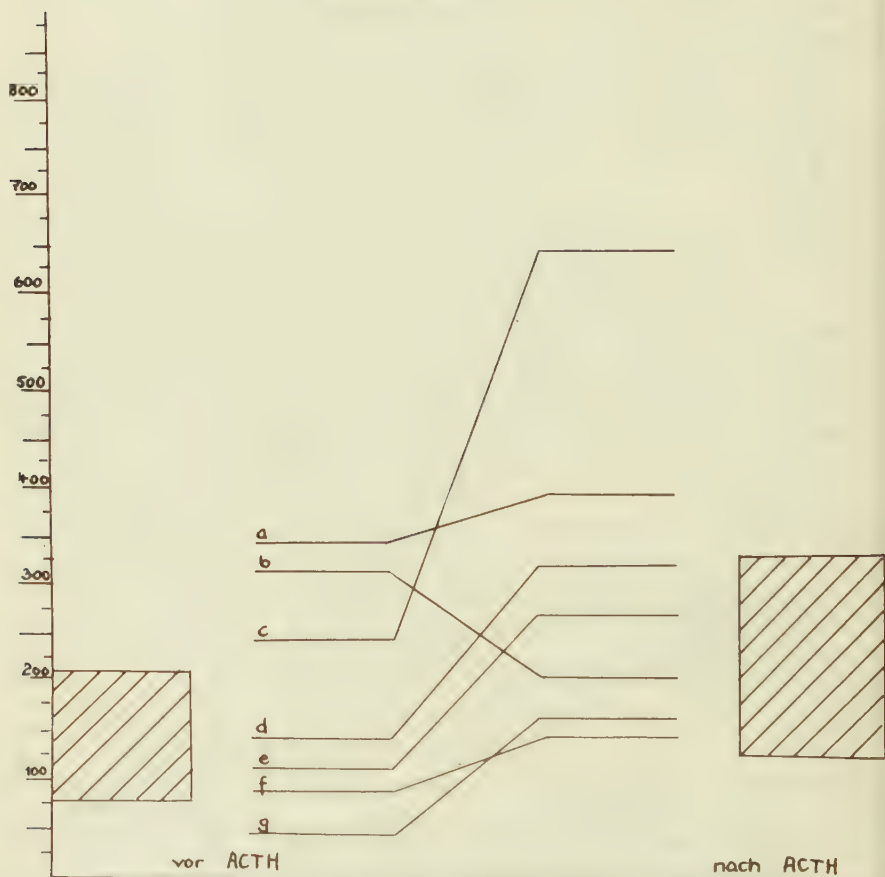
Figur I.



3 Patienten der Altersgruppe II mit Prostatahypertrophie.

Kurve a: Grabowski H. Kurve b: Reichmann J. Kurve c: Mausner J.

Figur II.



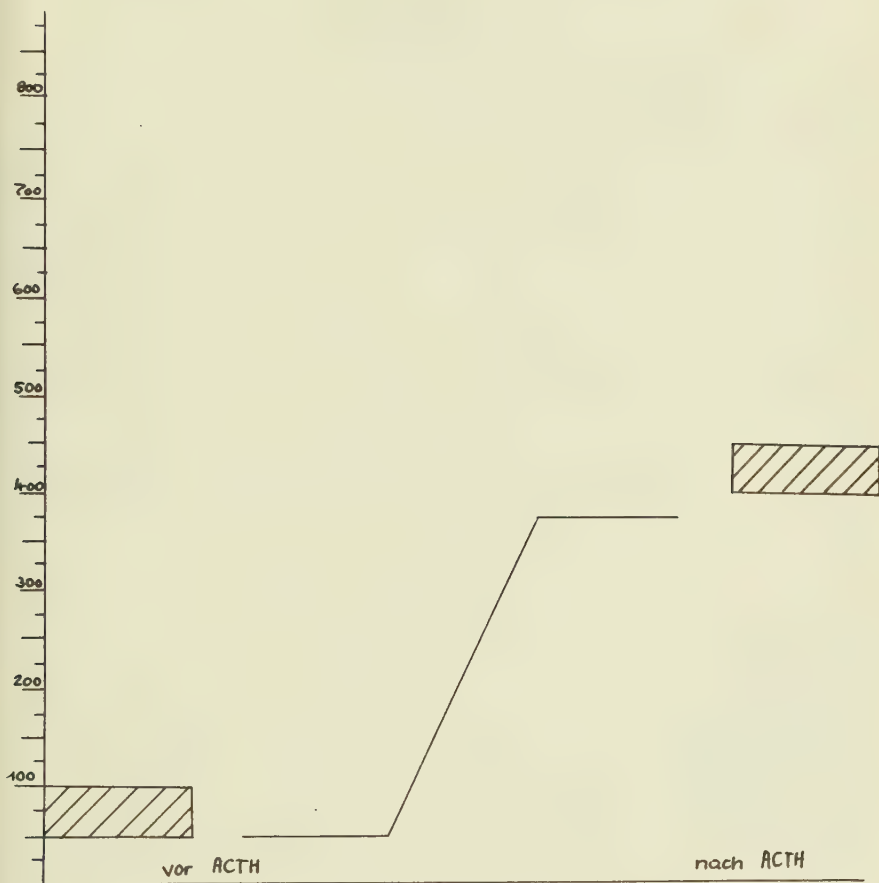
7 Patienten der Altersgruppe III mit Prostatahypertrophie

Kurve a: Glotzbach P. Kurve b: Beranek J. Kurve c: Kratzmüller G.

Kurve d: Hilz G. Kurve e: Kainhuber J. Kurve f: Stöger K.

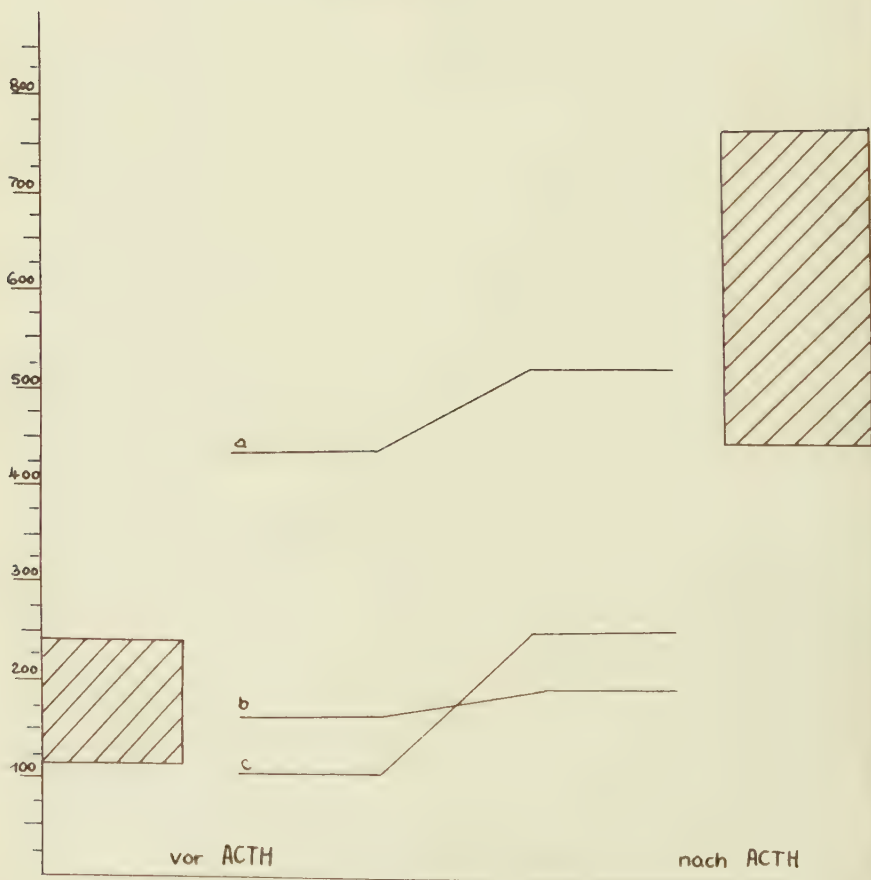
Kurve g: Schwerer M.

Figur III.



26-jähriger Patient (Mayer G.) mit Magen-Ca.

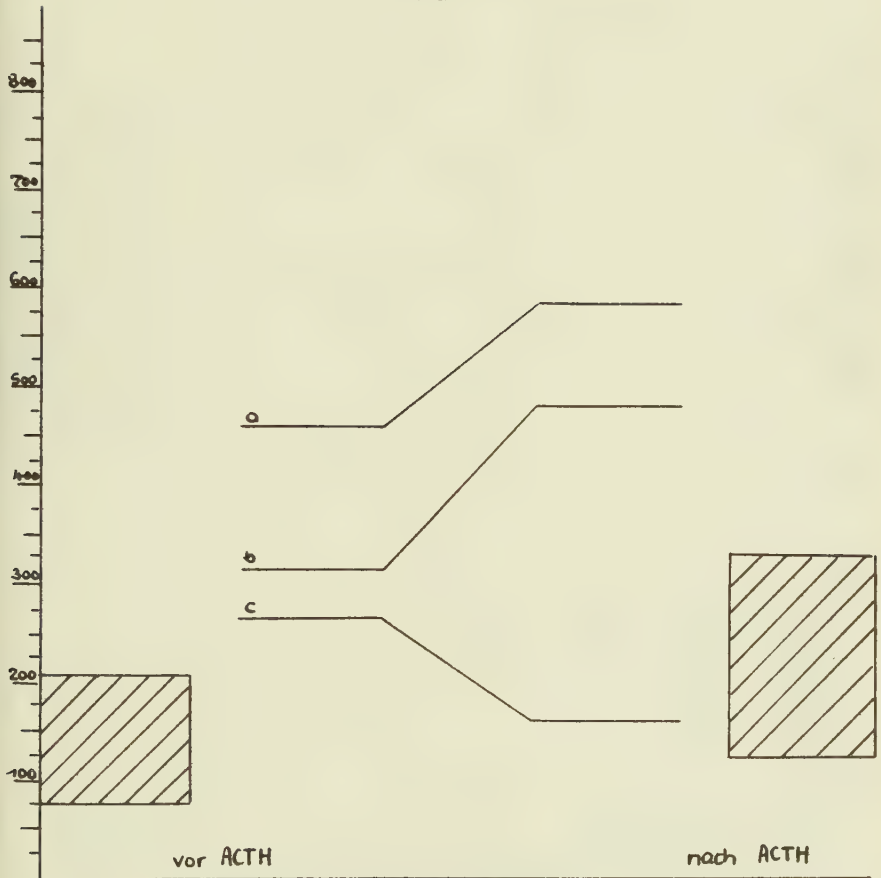
Figur IV.



3 Patienten der Altersgruppe II mit Magen-Ca.

Kurve a: Ruckert F. Kurve b: Baudisch F. Kurve c: Müller A.

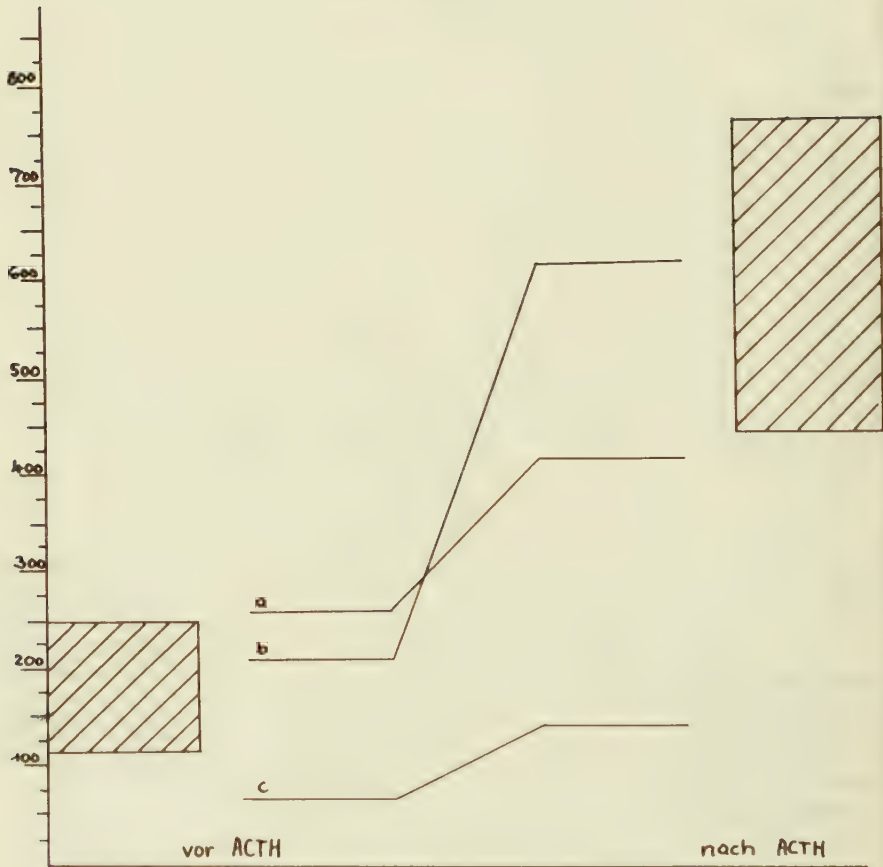
Figur V.



3 Patienten der Altersgruppe III mit Magen-Ca.

Kurve a: Maier J. Kurve b: Siegl E. Kurve c: Denkinger C.

Figur VI.

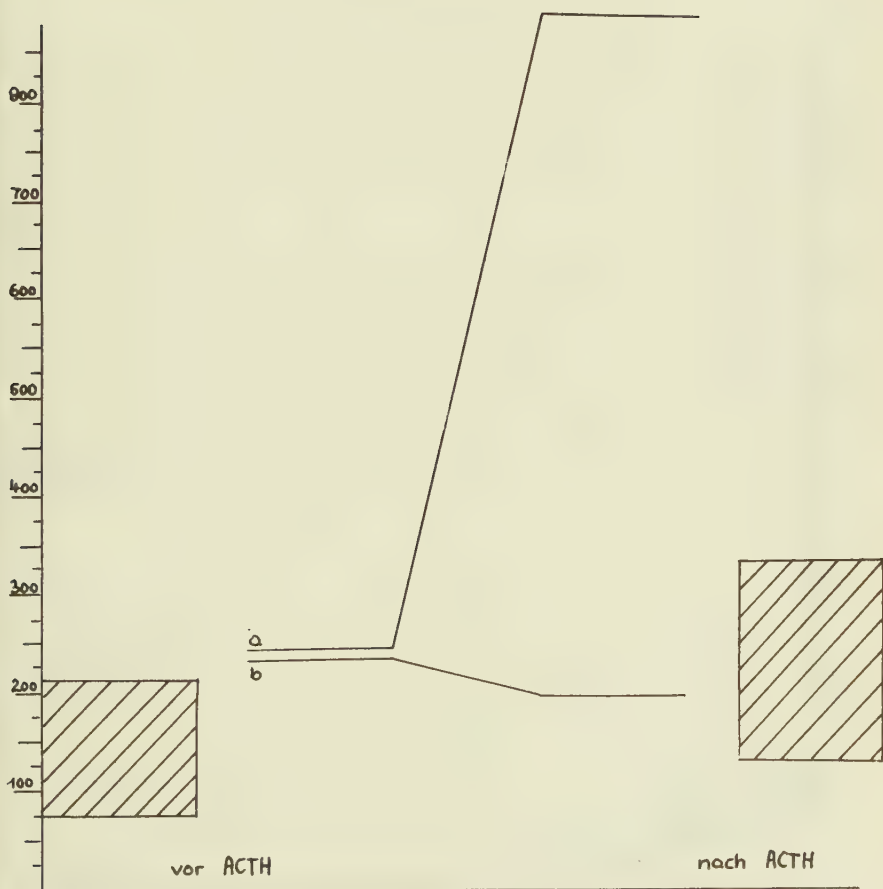


3 Patienten der Altersgruppe II mit bösartigen Tumoren.

Kurve a: Glas E (Penis-Ca) Kurve b: Tietze O. (Lungen-Ca)

Kurve c: Wimmer J. (Hypernephrom)

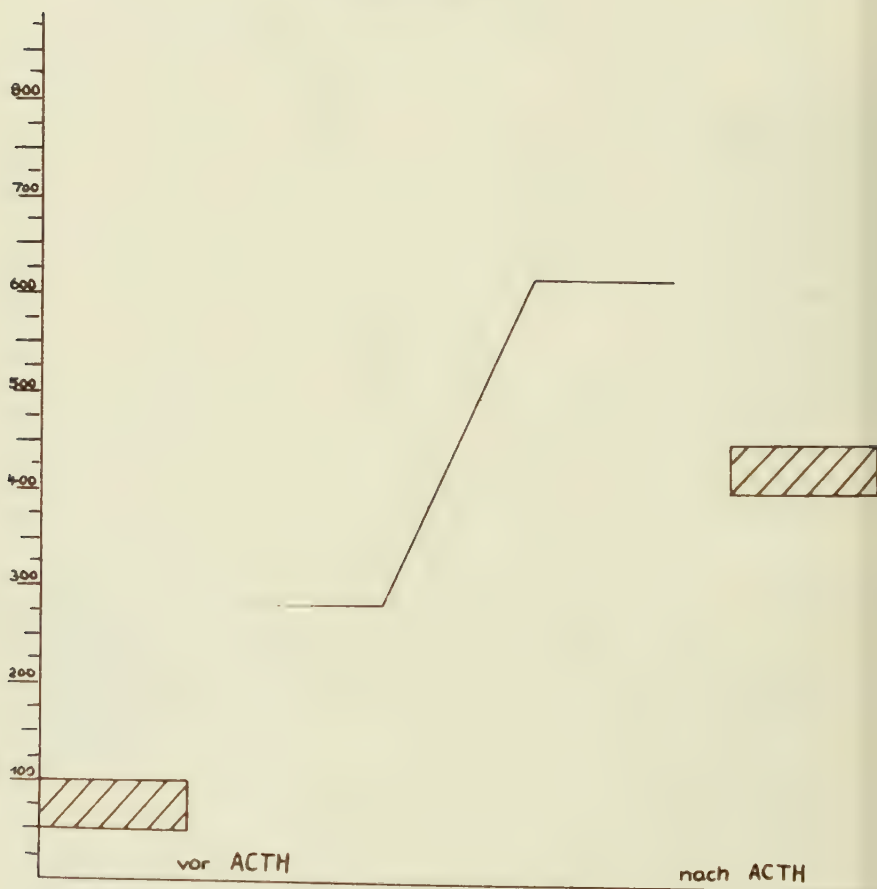
Figur VII.



2 Patienten der Altersgruppe III mit Blasen-Ca.

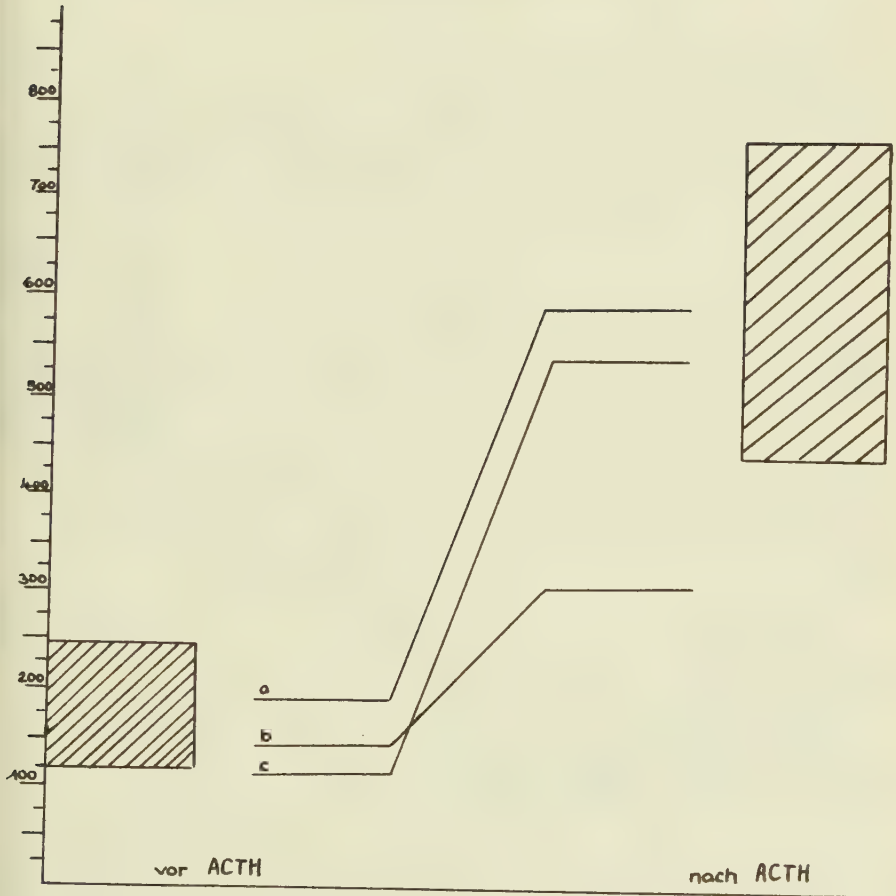
Kurve a: Walter J. Kurve b: Schwohl

Figur VIII.



25-jähriger Patient (Rausch J.) mit Leistenbruch.

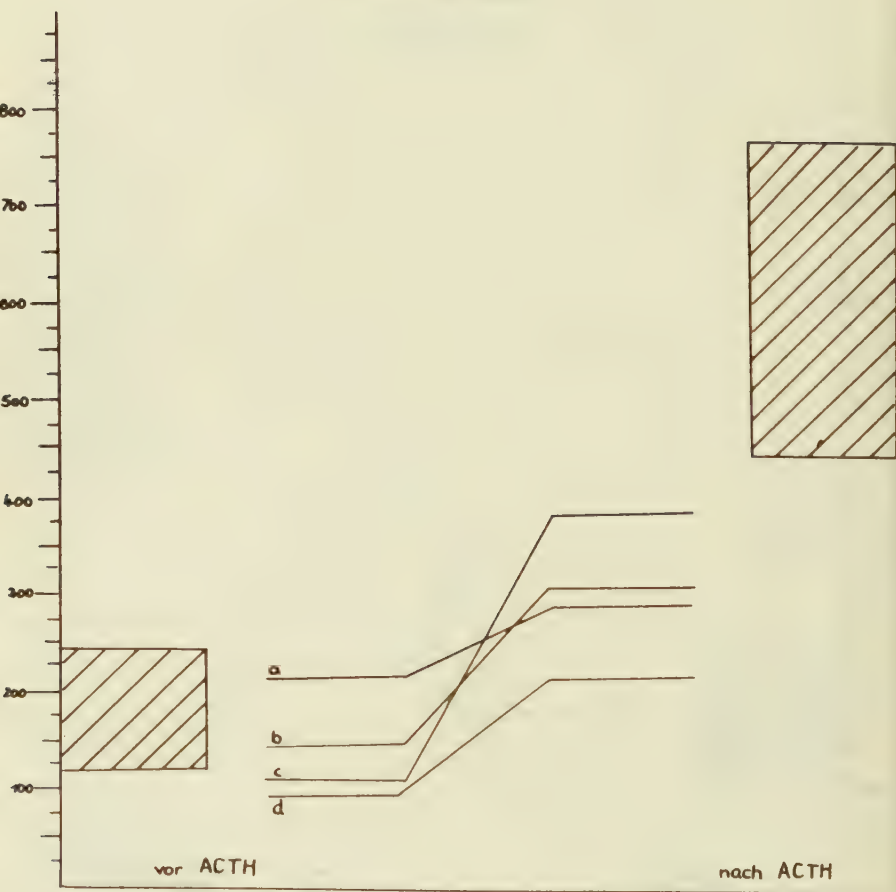
Figur IX.



3 Patienten der Altersgruppe II.

Kurve a: Brandner G. (Leistenbruch) Kurve b: Bucher G. (Hiatus Hernie) Kurve c: Liermann (Oesophagusdivertikel)

Figur X.



4 Patienten der Altersgruppe II.

Kurve a: Schmid F. (Rectumpolyp) Kurve b: Ogon W. (Ulcus ventrikuli) Kurve c: Weber H. (Ulcus pepticum jejuni) Kurve d: Klemens J. (Gastritis)

Besprechung der einzelnen Diagramme.

Figur I.:

Die Ausscheidungswerte vor ACTH lagen zwischen 131 y und 148 y, also im Bereich des Normalen. Nach dem ACTH-Stress lagen die Werte zwischen 255 y und 696 y.

Alle Patienten überstanden die Operation gut.

Figur II.:

Bei allen Patienten wurde eine Prostatektomie durchgeführt. Die Ausgangswerte vor ACTH befanden sich sowohl über als auch unter der Norm; sie erstreckten sich von 40 y bis 334 y. Nach der ACTH Belastung lagen die Werte zwischen 137 y und 640 y. Bei G.P., K.G., H.G. und K.J. (Kurve a, c, d und e) war die Operation erfolgreich. B.J. (Kurve b) und S.K. (Kurve f) waren bei Abschluss dieses Diagrammes in moribundem Zustand. S.M. (Kurve g) kam ad exitum.

Figur III.:

Es wurde eine Probelaaparotomie gemacht und eine Duodenalfistel angelegt.

Der Ausgangswert (75 y) lag an der unteren Grenze des Normalen. Nach dem ACTH Stress wurde die Norm nicht mehr erreicht (367 y). Der Patient kam mehrere Wochen nach der Operation ad exitum.

Figur IV.:

Es wurden folgende Operationen vorgenommen:

Bei R.: Probelaaparotomie.

Bei B.: Witzelfistel.

Bei M.: Magenresektion.

Die Werte vor ACTH lagen zwischen 104 y und 429 y, nach ACTH zwischen 192 y und 515 y. Bei Müller war die Operation er-

folgreich, Ruckert und Baudisch befanden sich nach dem Eingriff in moribundem Zustand.

Figur V.:

Bei M. wurde eine Witzelfistel angelegt, bei S. und D. wurde eine Magenresektion durchgeführt.

Die Ausgangswerte lagen über der Norm, zwischen 262 y und 462 y. Nach der ACTH Belastung lagen die Werte zwischen 164 y und 583 y.

Die Operation bei Siegl war erfolgreich. Maier war in moribundem Zustand, Denkinger starb nach der Operation.

Figur VI.:

Es wurde eine Penis-Amputation, eine Probethorakotomie und eine Freilegung der Niere vorgenommen.

Die Ausgangswerte lagen zwischen 65 y und 256 y. Nach der Belastung erstreckten sich die Werte von 137 y bis 618 y. Glas überstand die Operation, erholte sich aber nur äusserst langsam. Tietze wurde moribund entlassen. Wimmer überstand die Operation gut, die vorhergehenden Beschwerden wurden nicht gebessert.

Figur VII.:

Bei W. wurde eine Elektrokoagulation durchgeführt, S. wurde operiert.

Die Ausgangswerte lagen über der Norm (227 y und 239 y). Nach der Belastung waren die Werte 193 y und 890y.

Walter zeigte nach der Behandlung eine deutliche Besserung, aber keine Heilung. Schwohl kam ad exitum.

Figur VIII.:

Ausgangs- und Endwert lagen über der Norm (278 y und 605 y). Operation wurde ohne Komplikationen überstanden.

Figur IX.:

Die Ausgangswerte lagen zwischen 113 y und 177 y. Nach der

Belastung lagen die Werte zwischen 299 y und 583 y. Alle Patienten haben die entsprechenden Operationen komplikationslos überstanden.

Figur X.:

Die Ausgangswerte erstreckten sich von 88 y bis 210 y, die Werte nach der Belastung lagen zwischen 214 y und 380 y. Bei Klemens bestand Verdacht auf Ca; es wurde eine Probelaparotomie gemacht. Die anderen Patienten wurden ihren Leiden entsprechend operiert. Alle Eingriffe waren erfolgreich.

Besprechung der Ergebnisse

An Hand der vorliegenden Versuche konnte keine für bestimmte Krankheiten, etwa Prostatahypertrophie oder Magen-Ca, typische Reaktionslage der Glukocorticoide festgestellt werden.

Zwischen dem Ausgang der Operation und einer Glukocorticoid-Testreaktion zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang: In allen Fällen, in denen die Nebennierenrinde den ACTH Stress mit einer Glukocorticoidausschüttung beantwortete, die geringer war als vor dem Stress, kam es zu einem tödlichen Ausgang nach der Operation. (B e r a n e k, Fig. II, D e n k i n g e r, Fig. V, S c h w o h l, Fig. VII).

Es zeigte sich auch, dass in den meisten Fällen, in denen auf einen ACTH Stress die Ausgangswerte nur etwa mit 100y, oder weniger, überschritten wurden, in denen die Kurve also sehr flach verläuft, ein letaler Ausgang der Operation wahrscheinlich ist. Ausnahmen machten hier G l o t z b a c h (Fig. II), G l a s (Fig. VI) und S c h m i d (Fig. X). G l o t z b a c h zeigte eine ausgesprochen flache Kurve.

T i e t z e (Fig. VI), der auf den ACTH Stress mit einer auffallend grossen Ausschüttung von Glukocorticoiden reagierte, war mehrere Wochen nach der Operation in moribundem Zustand. Es dürfte sich hier darum handeln, dass zum Zeitpunkt unserer Untersuchung die NNR ihre letzten Reserven mobilisierte und kurz vor dem Zusammenbruch des HVL-NNR Systems mit einer Art "Verzweiflungsreaktion" den Stress beantwortete. Nach H a r t e n b a c h (49) ist es wahrscheinlich, dass dabei die Glukocorticoide auf Kosten aller anderen NNR-Hormone ausgeschüttet wurden.

Die Ausgangslage der Glukocorticoide scheint für den Ausgang der Operation von nicht zu grosser Bedeutung zu sein. Aller-

dings kam der Patient mit der tiefsten Ausgangslage (S c h e r e r, Fig. II, 40y), trotz gutem Anstieges nach der ACTH Belastung (155y), ad exitum.

Allgemein kann aus unseren Untersuchungen gefolgert werden: Abfall oder schlechter Anstieg der Glukocorticoidwerte nach einer ACTH Belastung lassen für die darauf folgende Operation einen ungünstigen Ausgang erwarten. Ein grosser Corticoidanstieg scheint ein grosses Reaktionspotential des Organismus zu zeigen und scheint eine Voraussetzung für das erfolgreiche Bestehen einer operativen Belastung zu sein.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Im literarischen Teil dieser Arbeit wurde ein kurzer, geschichtlicher Überblick über die fortschreitenden Erkenntnisse vom Hypophysen-Nebennieren-System gegeben. An Hand der Literatur wurde der Stand der Forschung in Bezug auf ACTH und die NNR Hormone besprochen. Es wurden die physiologischen Wirkungen der NNR Hormone geschildert; die Begriffe "Allgemeines Adaptationssyndrom" und "Stress" wurden erläutert und die modernen Ansichten über die dabei auftretenden hormonellen Geschehnisse erörtert. Anschliessend wurden Untersuchungen über die Hormonproduktion der NNR, speziell der Produktion von Glukocorticoiden, während und nach Operationen angeführt. Am Schluss des literarischen Teils wurde über die Glukocorticoidausschüttung beim Gesunden, vor und nach einer Belastung, berichtet.

Im speziellen Teil stehen die Ergebnisse der an 30 Patienten durchgeführten Untersuchungen zur Verfügung.

Die Ausscheidungswerte der Glukocorticoide und die Reaktionsweise nach der Belastung lassen keinen Schluss auf die Art der Erkrankung zu. Präoperative Untersuchungen zeigten in den meisten Fällen einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Reaktionsweise der Glukocorticoide und einer Operationsgefährdung. Eine absolute Bestimmung des Reaktionspotentials des Organismus konnte mit der Glukocorticoidbestimmung allein nicht gegeben werden. Durch diesen Test zeichnen sich aber gewisse Richtlinien ab, welche die Notwendigkeit aufzeigen, einen möglichst umfangreichen Komplex von Steroiden gleichzeitig zu erfassen.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s .

1. M e y e r Robert: Z. Geburtshilfe 38 (1898)
2. C u s h i n g: Bull. Hopkins Hospital 50 (1932):137
3. B a u e r Julius: Dtsch. Med. Wschr. 15 (1933):565
4. S m i t h Philipp: J. amer. med. Assoc. 88 (1927):158
5. E v a n s, M a y e r und S i m p s o n: Science (NY)
75 (1932):442
6. C o l l i p, A n d e r s o n und T h o m p s o n:
Lancet, 12. 8. 1933
7. A n s e l m i n o, H o f f m a n n und H e r o l d:
Arch. Gyn. (1934):157
8. L i: J. Biol. Chem. 149 (1943):413
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 78 (1951):665
Brit. Med. J. 1, (1952):865
9. S a y e r s: J. Biol. Chem. 149 (1943):425
Am. J. Med. 10 (1949):539
10. M u n s o n: Federation Proc. 9 (1950):208
11. M o r r i s und M o r r i s: Lancet, 1 (1950):117
12. W e t z s t e i n: Bei Wallraff, "Organe mit innerer Sekretion" (1953)
13. T h o r n u.a.: New. Engl. J. Med. 242, 783, 824, 865 (1950)
Trans. Ass. Am. Phys. 62 (1949):233
Trans. Ass. Am. Phys. 57 (1942):199
Schweiz. Med. Wschr. 24 (1953):567

4. P e r l i a: Helv. Med. Acta, 1 (1954):20
5. M c. D e r m o t t u.a.: Yale J. Biol. a. Med. 23 (1950):32
6. G e r s h b e r g u.a.: Yale J. Biol. a. Med. 23 (1950):52
7. S e l y e: Stress Acta Inc. Montreal (1950)
Einführung in die Lehre von Adaptationssyndrom (1953)
8. H a r r i s: Brit. Med. J. 2 (1951):627
9. W e i s s b e c k e r: Bei Heilmeyer "Lehrbuch der inneren
Medizin (1955)
10. P f i f f n e r: Adv. Enzymol. 2 (1942):325
11. I n g l e: J. Clinic. Endocrin. 10 (1950):1312
12. D e s a u l l e s: Schweiz. Med. Wschr. 83 (1953):1088
13. M a c h: Schweiz. Med. Wschr. 84 (1954):407
14. C o n n: Clinic. ACTH Vol. 1 (1951):221
L. Labor. clinic. med. 33 (1948):651
15. H a l b e r g: J. Pharmacol. Amer. 106 (1952):135
16. P i n c u s: Clinic. ACTH Vol. 1 (1951):40
17. Z a f f a r o n i u.a.: J. Am. Chem. Soc. 73 (1951):1390
18. N e l s o n u.a.: Clinic. ACTH Vol. 1 (1951):49
19. H o f f: Klinische Physiologie und Pathologie 1952
20. D o b r i n e r u.a.: Clinic. ACTH Vol. 1 (1951):65
21. W a n g u.a.: 18. Intern. Phys. Congr., Kopenhagen 1950
22. S p r a g u e u.a.: Arch. int. Med. 85 (1950):199
23. E l i e l u.a.: Clinic. ACTH Vol. 1 (1951):196

34. V e r z a r: Die Funktion der Nebennierenrinde 1939
35. B a k e r u.a.: Recent Progr. Hormone Res. 7 (1952):331
Anat. Rec. 102 (1948):313
Amer. J. Anat. 88 (1951):313
Endocrinology 43 (1948):422
36. W y c h g r a m: N. Med. Welt, 1, 44, 1447 (1950)
37. L e v i n u n d F a r b e r: Proc. Soc. Exp. Biol. 74
(1950):758
38. K i n s e l l u.a.: Clinic. ACTH Vol. 1 (1951):308
39. B e n e d i c t u n d F o r s h a m: J. clinic. Endocrinolo-
g. 10 (1950):792
40. B e r g e n s t a h l u.a.: Clinic. ACTH Vol. 1, (1951):250
41. F l e c k e n s t e i n u.a.: Arch. exp. Path. u. Pharm.
210 (1950):219
42. W e l l e r u.a.: Ann. int. Med. 33 (1950):607
43. R a k e r u.a.: J. Gen. Physiol. 33 (1950):691
44. D a n o w s k i: J. Biol. Chem. 139 (1943):693
45. K o l l e r u n d Z o l l i k o f e r: Experientia,
6 (1950):299
46. S t u d e r: Z. Rheumaforsch. 9, 11, 12, 377 (1950)
47. H a r d y u n d R a v d i n: Ann. of. Surgerey, Vol.
136, 3 (1953)
48. S a n d b e r g: J. of clinic. Investigation 23, 11. Nov.
1954, 1509 - 1516
49. H a r t e n b a c h: Münch. Med. Wschr. 98, 13, 433, 434 (1956)
Münch. Med. Wschr. 98, 14, 477 (1956)

50. S t u h l f a u t h: Priv. Mitteilung
51. S t a u d i n g e r und S c h m e i ß e r: Bioch.
Ztschr. 83, 92, 321 (1950)
52. P o r t e r und S i l b e r: J. Biol. Chem. 185, 201
(1950)
53. S c h r e i e r und M ü l l e r: Dtsch. Med. Wschr.
86 (1952)

Lebenslauf.

Am 9. Juli 1933 wurde ich, Günter Holzgartner, als Sohn des Kaufmannes Josef Holzgartner und seiner Ehefrau Agathe, geb. Baur, in München geboren.

Von 1939 bis 1943 besuchte ich die Volksschule an der Flurstrasse in München und anschliessend die Luitpold-Oberrealschule, wo ich 1952 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1952/53 begann ich an der Universität München das Studium der Medizin und bestand dort im April 1955 die ärztliche Vorprüfung. Im Juni 1958 beendete ich mein medizinisches Studium mit dem Staatsexamen.

